

α 粒子对人体癌细胞损伤过程的蒙特卡罗模拟及分析*

江海燕^{1,2} 吴宜灿^{1,†} 罗乐²

(1 中国科学院等离子体物理研究所 合肥 230031)

(2 合肥工业大学理学院 合肥 230009)

摘要 在重离子束治癌以及硼中子俘获治疗(BNCT)中,需要了解载能离子注入人体组织及人体细胞中引起的相关生物效应.为了更好地了解单个离子穿过单个细胞引起的生物学效应(即单粒子效应),理解在细胞或亚细胞水平上的微观剂量分布,文章以BNCT为例,采用蒙特卡罗程序模拟 α 粒子在人体细胞中的运输过程,通过研究粒子的射程分布、径迹结构、能量沉积及靶损伤情况等,分析注入粒子对人体细胞的损伤效应.

关键词 硼中子俘获治疗,蒙特卡罗模拟,细胞模型,能量沉积

Monte Carlo simulation and analysis of α -particle implantation damage to cancer cells

JIANG Hai-Yan^{1,2} WU Yi-Can^{1,†} LUO Le²

(1 Institute of Plasma Physics, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China)

(2 School of Science in Hefei University of Technology, Hefei 230009, China)

Abstract It is necessary to know the biological effects of energetic ions in the boron neutron capture therapy and heavy ion beam therapy of cancer. In this paper the interaction between an α -particle and a cancer cell is simulated by the stopping and range of ions in matter code based on Monte Carlo simulation. To understand the α -particle implantation damage to the cancer cell we calculate the track and depth of the particles, the energy deposition and the damage to the target. The results are very important for the understanding of the biological effects of a single particle and the microdosimetry distribution at the cellular and subcellular level.

Key words boron neutron capture therapy(BNCT), Monte Carlo simulation, cell model, energy deposition

自从20世纪八九十年代以来,中国科学院等离子体物理研究所及中国科学院近代物理研究所(兰州)曾先后开展了低能重离子束注入作物改良和诱变育种等遗传工程研究,并取得显著成果^[1-4].但是用离子束照射动物细胞特别是人体细胞的研究工作开展较少,直到近年来一些新技术应用于肿瘤治疗,如重离子束治癌、介子治疗、硼中子俘获治疗等^[5,6],要求人们对细胞和亚细胞水平上的剂量吸收情况及离子与人体细胞的生物学效应开展深入细致的研究.为此,我们借助蒙特卡罗(Monte Carlo)模拟技术,对硼中子俘获治疗中 α 粒子与细胞作用的

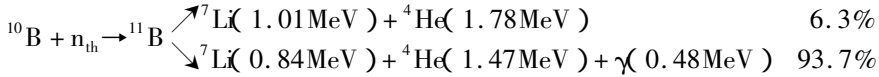
原初物理过程作了原理性探讨.

硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, 简称BNCT)是一种利用发生在肿瘤细胞内的原子核反应,产生具有高线性能量转移(high linear energy transfer, LET)的 α 粒子和⁷Li离子来杀死癌细胞的一种放射治疗方法.其反应式如下:

* 安徽省自然科学基金(批准号D1043601)资助项目

2003-12-01收到初稿 2004-03-08修回

† 通讯联系人. E-mail: ycwu@ipp.ac.cn



硼原子俘获中子后生成 ^{11}B , ^{11}B 马上裂变为两个较轻的 α 粒子和 ^7Li 离子. 由于作用机制基本相同, 我们只研究 α 粒子注入效应. 载能 α 粒子一方面与靶原子核外电子发生非弹性碰撞, 引起电子的激发和电离, 另一方面 α 粒子与靶原子发生弹性碰撞, 使靶原子核发生位移, 形成空位, 碰撞出的靶原子核又会产生与 α 粒子相同的过程. 由于载能 α 粒子与人体细胞的整个作用过程非常复杂, 使得描述相关的生物效应十分困难. 我们借助蒙特卡罗程序SRIM, 模拟 α 粒子与人体细胞的作用过程, 取得较为满意的结果. 本文首先建立人体细胞模型, 接着用 α 粒子注入该模拟细胞, 然后用SRIM程序模拟离子径迹、离子与反冲原子的分布以及能量沉积等情况, 最后经过分析得出结论.

1 细胞模型的建立

细胞是人体最基本的结构和功能单位. 在人体不同的组织和器官中, 细胞的形态、大小和内部成分都有所不同^[7]. 但在一定条件下, 可以建立简化的细胞模型. 人体细胞从外向内依次为: 细胞膜、细胞质和细胞核. 细胞膜(cell membrane)主要成分是磷脂酰乙醇胺, 其化学分子式为 $\text{C}_{41}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{P}^{[8]}$. 细胞质(cell plasma)由基质、细胞器和包含物组成, 其中基质是细胞质的主要成分, 化学组成是水, 故可用 H_2O

简化模拟细胞质^[8,9]. 细胞核(cell nucleus)主要由核被膜、染色质、核仁及核骨架组成, 其化学成分参考国际辐射防护委员会报告^[10,11], 如表1所示.

表1 细胞核成分(密度= $1.0\text{g}/\text{cm}^3$)

元素	H	C	N	O	P	S
原子质量(amu)	1.008	12.011	14.007	15.999	30.974	32.066
原子数	1	6	7	8	15	16
质量百分比	10.6	9.0	3.2	74.2	2.6	0.4
原子个数百分比	64.801	4.617	1.408	28.579	0.517	0.077

关于细胞各部分尺寸问题, 本文针对BNCT, α 粒子作用在与 ^{10}B 具有亲和力的癌细胞上, 故建模过程仅考虑癌细胞情况. 根据文献[12], 典型的癌细胞直径取 $13\mu\text{m}$, 细胞核直径取 $9\mu\text{m}$. 而细胞膜的厚度相对于细胞直径来说非常薄, 计算中取为 $0.0075\mu\text{m}^{[13]}$. 入射 α 粒子半径的数量级为 $10^{-4}\mu\text{m}$, 而细胞半径的数量级为 $10^0\mu\text{m}$, 这样细胞中各层相对于 α 粒子来说可视为无限大平面薄层. 一般认为, 细胞核位于细胞中间, 这样细胞模型在结构上可分为五层, 从左至右依次为细胞膜、细胞质、细胞核、细胞质、细胞膜, 每层的厚度依次为 $0.0075\mu\text{m}$, $1.9925\mu\text{m}$, $9\mu\text{m}$, $1.9925\mu\text{m}$, $0.0075\mu\text{m}$. 细胞模型参数如表2所示.

表2 细胞模型参数

	化学含量						密度(g/cm^3)
	H	C	N	O	P	S	
细胞膜	0.61538	0.31538	0.00000	0.06154	0.00769	0.00000	0.9
细胞质	0.66667	0.00000	0.00000	0.33333	0.00000	0.00000	1.0
细胞核	0.64801	0.04617	0.01408	0.28579	0.00517	0.00077	1.0

2 SRIM 程序简介

SRIM(the stopping and range of ions in matter)程序主要由Ziegler和Biersack研制开发^[14], 它采用蒙特卡罗方法, 可用于计算各种能量的离子(10eV — $2\text{GeV}/\text{amu}$)在物质中的阻止本领及射程分

布. SRIM应用级联碰撞理论建立模型, 把靶看作非晶或多晶靶(无定形靶), 且假定靶为均匀介质. 在SRIM中, 分两个不同的阶段来描述入射离子在阻止介质中的慢化过程, 当入射离子同靶原子核外电子作非弹性碰撞时, 其结果是引起靶原子核外电子的激发和电离, 而当入射离子同靶原子核作弹性碰撞时, 结果将靶原子核碰出晶格位置, 引起靶损伤. 一

一般情况下,离子通过物质时,弹性和非弹性碰撞两类过程同时发生.当离子能量较低时,弹性碰撞占主导地位,当离子能量较高时,非弹性碰撞占主导地位^[15,16].

3 模拟计算及分析

利用 SRIM 程序初步模拟了 BNCT 过程中 α 粒子能量为 $E_\alpha = 1470\text{keV}$ 的情况,且假定 α 粒子垂直射入细胞.靶的相关输入参数参照表 2 中的细胞模型参数.

3.1 离子径迹

图 1 给出了 1470keV 的 α 粒子在人体细胞中的径迹,其中深色的是 α 粒子的轨迹,浅色的是 α 粒子与细胞中的原子核发生弹性碰撞时引起次级运动的原子径迹. α 粒子刚入射时的能量为 1470keV ,能量高,速度快,电离效应小.随着 α 粒子入射路径的增加,其能量不断减少,速度也在变慢,导致电离效应增强,使比电离数目增大,到路径末端附近出现一个极大值区.峰值过后, α 粒子速度明显变慢,电离本领迅速下降,比电离数目急剧减小,最后, α 粒子捕获物质中两个电子,变成中性的氦原子停留在细胞中,被组织吸收.故 α 粒子在细胞中的径迹一开始由于能量大,以电离为主要能损方式,走直线路径;到径迹末端,由于能量降低,核核弹性碰撞占优势,行进路径才变得有点曲折,如图 1 所示.而文献 [17,18] 中给出入射离子的径迹很复杂,不是一条简单的直线,而是展现出像焰火似的级联过程.这与本文模拟的离子径迹有所不同,原因在于本文模拟的 α 粒子是高能粒子,而文献 [17,18] 中所模拟的离子是低能粒子,低能粒子在靶中主要以原子核阻止为主要能损方式,故产生的级联多,路径复杂;而高能粒子主要以电子阻止为其主要能损方式,故径迹简单.

3.2 离子及反冲原子的分布

图 2 给出了离子沿注入方向在靶中的沉积分布.由图 2 可知,离子沉积在它的射程 $7.84\mu\text{m}$ 处,存在一个峰值,分布近似于高斯型.入射离子几乎都能落在 $7\text{--}8.4\mu\text{m}$ 之间,而这个位置正好处在细胞核中.可以这样认为,在 BNCT 中, 1470keV α 粒子每次入射都能到达细胞核内.

图 3 是 1470keV 的 α 粒子入射时,细胞中级联即反冲原子 C, H, O, P, N, S 的分布情况.从图 3 可以看出,级联原子在深度方向的分布与 α 粒子相

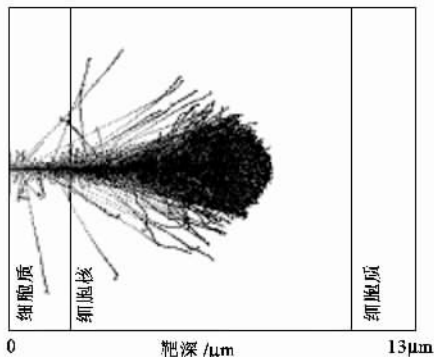


图 1 1470keV α 粒子在模拟细胞中的径迹

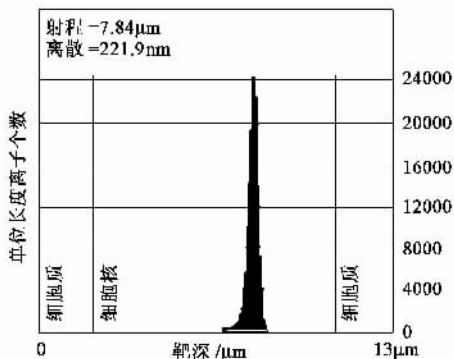


图 2 1470keV 的 α 粒子射程分布

比,在向深浅两个方向都要超出一点,但超出不多.故级联原子虽然有点前冲,但射程还不足以冲出细胞核的范围.

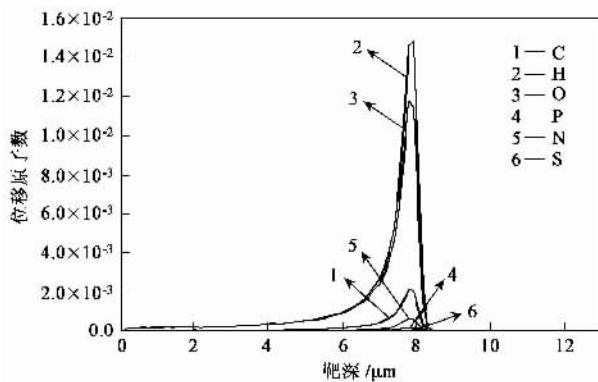


图 3 1470keV 的 α 粒子在模拟细胞中级联 C, H, O, P, N, S 的分布

3.3 靶损伤情况

对于每一个入射 α 粒子来说,在靶中产生总的空位数为 258 个.其中靶分子中 C 原子的空位为 18.59 个, H 为 125.58 个, O 为 106.34 个, P 为 1.73 个, N 为 5.46 个, S 为 0.25 个.其空位沿深度方向的分布与图 3 基本相同.

3.4 能量沉积

入射离子和级联原子与模拟细胞中原子的核外电子发生非弹性碰撞,引起核外电子激发和电离,其中被激发的电子在退激时会发出光子,光子就地转化为热,而电离的电子也可以认为在原处热化^[19,20]。入射离子和级联原子与靶原子核之间发生弹性碰撞,其间并没有能量转化为热能。故模拟细胞中总的沉积能量等同于细胞中激发、电离电子的能量(电离能损失)。图4给出了 α 粒子在细胞中的电离能损失情况。由图4可知,电离能损失主要是入射离子传给靶电子的能量,而级联原子传给靶电子的能量非常小,这主要是由于入射 α 粒子能量非常高的缘故。由于级联原子传给靶电子的能量(图4中靠近横轴区域)非常小,故细胞中总的沉积能量可近似为由入射离子传给靶电子的能量(如图4阴影所示)。

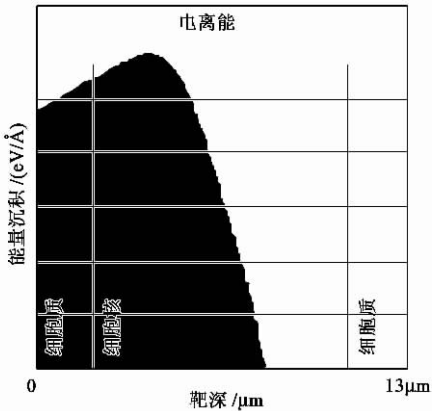


图4 1470keV的 α 粒子在模拟细胞中的电子能损

从图4还可以看出,细胞中总能量沉积分布是峰分布,在峰值两边特别是峰值右边下降很快,在约 $4\mu\text{m}$ 处有一最大峰值 $23.2\text{eV}/\text{\AA}/\text{离子}$,在 $8.58\mu\text{m}$ 处一直向深处能量沉积为零。在 $2\text{--}8.58\mu\text{m}$ 即细胞核范围内所沉积的能量为 1071.842keV ,大约有 392.524keV 的能量沉积在细胞质内。这样细胞从入射离子中总的吸收能量为 1464.3keV 。

4 结束语

我们用蒙特卡罗程序模拟了BNCT中 α 粒子注入人体细胞的原初过程,对 α 粒子的射程、 α 粒子及反冲原子的分布、能量沉积及靶损伤情况等作了定量描述。由模拟可知, α 粒子及其级联原子的射程在一个细胞范围之内,且 α 粒子的能量大部分都沉积

在细胞核内,而细胞核又是细胞中辐射损伤的敏感部位,这样就达到了 α 粒子在杀死肿瘤细胞的同时又能很好地保护正常组织的目的。实际上,由于细胞是有生命的有机体,粒子注入细胞是一个相当复杂的过程,其间不仅有物理作用,还有化学作用及生物作用。本文对粒子注入细胞的原初物理过程作了探讨,若要深入研究粒子与细胞的作用机制,还需进行相关的化学及生物效应分析。尽管如此,本研究对分析 α 粒子与人体细胞的生物物理现象仍具有参考价值。

参考文献

- [1] 余增亮,邓建国.安徽农业科学,1989(3):41 [Yu Z L, Deng J G. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 1989(3):41 (in Chinese)]
- [2] 余增亮.第二次离子注入生物效应学术会议论文摘要.中国科学院等离子体物理研究所编.1993 [Yu Z L. The second bio-effect of ion implantation conference / Abstract. Edited by Institute of Plasma Physics, Chinese Academy of Sciences. 1993 (in Chinese)]
- [3] 卫增泉,颜红梅,韩光武等.安徽农业大学学报,1994,21(3):250 [Wei Z Q, Xie H M, Han G W et al. Journal of Anhui Agricultural University, 1994, 21(3):250 (in Chinese)]
- [4] Wei Z Q, Xie H M, Han G W et al. Nucl. Instr. Meth., 1995, B95(2):371
- [5] 张晓峰,袁树斌,雷进等.中华神经外科杂志,1999,15(4):257 [Zhang X F, Ruan Sh B, Lei J et al. Chin J Neurosurg, 1999, 15(4):257 (in Chinese)]
- [6] 卫增泉.原子核物理评论,1997,14(2):102 [Wei Z Q. Nuclear Physics Review, 1997, 14(2):102 (in Chinese)]
- [7] 翟中和,王喜忠等.细胞生物学.北京:高等教育出版社,2000.491 [Zhai Zh H, Wang X Z et al. The Biology of Cells. Beijing: Higher Education Press, 2000. 491 (in Chinese)]
- [8] 韩光武,马受武,卫增泉等.核技术,1995,18(12):759 [Han G W, Ma Sh W, Wei Z Q et al. Nuclear Techniques, 1995, 18(12):759 (in Chinese)]
- [9] 刘长军,王保义.四川大学学报,1998,35(1):55 [Liu Ch J, Wang B Y. Journal of Sichuan University (Natural Science Edition), 1998, 35(1):55 (in Chinese)]
- [10] ICRP 1975 Report of the Task Group on Reference Man. ICRP Publication 23 (国际辐射防护委员会报告)
- [11] Schneider U, Pedroni E, Lomax A. Phys. Med. Biol., 1996, 41:111
- [12] Bradley P D. A thesis of the degree Doctor of Philosophy from University of Wollongong. 2000
- [13] 斯旺森 C. P., 韦伯斯特 P. L. 细胞.北京:科学出版社,1985.355 [Swancon C P, Webster P L. Cells. Beijing Science Press, 1985. 355 (in Chinese)]
- [14] Ziegler J F et al. The Stopping and Range of Ions in Solids. New York: Pergamon Press, 1996

- [15] 卢希庭. 原子核物理. 北京 :原子能出版社, 2000[Lu X T. Nuclear Physics. Beijing :Atomic Energy Press ,2000(in Chinese)]
- [16] 万发荣. 金属材料的辐射损伤. 北京 :科学出版社 ,1993. 181 [Wan F R. The Radiation Damage of Metal Material. Beijing : Science Press ,1993. 181(in Chinese)]
- [17] 卞坡, 张艳锋, 霍裕平等. 郑州大学学报 ,2001 ,33(1) [Bian P ,Zhang Y F ,Huo Y P *et al.* Journal of Zhengzhou University ,2001 ,33(1) (in Chinese)]
- [18] 余增亮. 离子束生物技术引论. 合肥 :安徽科学技术出版社 ,1996. 282[Yu Z L. Introduction to biological technology of ion beam. Hefei :Anhui Science & Technology Press ,1996. 282 (in Chinese)]
- [19] 韩光武, 卫增泉, 马受武等. 核技术 ,1996 ,19(3) :147[Han G W ,Wei Z Q ,Ma S W *et al.* Nuclear Techniques ,1996 ,19 (3) :147 (in Chinese)]
- [20] 卫增泉, 刘玉岩等. 辐射研究与辐射工艺学报 ,1993 ,11 (2) :90[Wei Z Q ,Liu Y Y *et al.* Journal of Radiation Research and Radiation Processing ,1993 ,11(2) :90(in Chinese)]



· 物理新闻和动态 ·

暗能密度测量的新结果

宇宙膨胀的加速是由一种排斥力引起的. 虽然这种所谓的“暗能”被认为占宇宙的 2/3 左右,但是一开始谁也不知道暗能是由什么组成的. 爱因斯坦在 1917 年所预言的不随时间变化的“宇宙常数”是对暗能的一种可能的解释.

对暗能还有一些更奇特的解释,例如 quintessence 理论,包括额外维度修正的引力理论或认为暗能可以随时间变化的弦物理. 按照这些理论,如果暗能不断变弱,宇宙最终将在“大破裂(big rip)”中碎裂开. 而另一方面,如果暗能变得越来越强,宇宙将在“大挤压(big crunch)”中崩塌.

Pennsylvania 大学的 Max Tegmark 和 Oklahoma 大学的 Yun Wang 使用一种新的与模型无关的方法来测量暗能的密度. 他们分析了哈勃空间望远镜记录的 Ia 超新星的数据, Wilkinson 各向异性探针(WMAP)取得的宇宙微波背景(CMB)数据, Sloan 数字空间扫描(SDSS)数据以及大规模星系团观测数据. 他们假定宇宙是平坦的,并对暗能密度进行了迄今为止最精确的测量.

他们的分析结果与以前关于超新星观测的数据相符. 这些数据意味着暗能不随时间变化,而且与爱因斯坦的宇宙常数符合得很好. 此外,他们计算出,如果宇宙常数随时间变化,对于宇宙会发生大崩塌或大破裂的模型来说,500 亿年内也不会发生这类事件. 这一发现引起了人们对这些理论广泛的重新评估.

(树华 编译自 Phys. Rev. Lett. 2004 92 241302 及 Physics Web News ,24 June 2004)



封面说明

在 2004 年 6 月 28 日上海召开的“第四届华人物理学家大会”上,北京大学信息科学技术学院的陈徐宗教授报道了他领导的研究小组成功地获得了单量子态与多量子态的玻色 - 爱因斯坦凝聚体,该凝聚体的原子数为 50 万个,临界转变温度为 500nK,这一研究结果引起了原子物理学同行们的兴趣.

玻色 - 爱因斯坦凝聚的研究是近十年来国际物理学界关心的热点,2001 年的诺贝尔物理学奖授予了最早实现玻色 - 爱因斯坦凝聚的三位美国科学家. 在北京大学 985 计划与教育部自然科学基金以及国家重点基础研究发展计划的支持下,北京大学信息科学技术学院陈徐宗教授、王义遒教授领导的冷原子物理小组从 2001 年起开展了铷原子玻色 - 爱因斯坦凝聚的实验研究. 三年来,在小组主要研究成员,博士后周小计、博士生陈帅、扬帆、夏林等同学的共同努力下,从无到有,建立起了实现玻色 - 爱因斯坦凝聚的双磁光阱超高真空系统,自己设计与制作了静磁阱与低噪声大电流驱动系统、几十路的光电信号时序控制系统、激光频率与强度的精密控制系统等,克服了重重困难,经过磁光阱、偏振梯度激光冷却、磁阱转换与压缩、蒸发冷却等一些列过程的实验探索,终于实现了玻色 - 爱因斯坦凝聚,观察到了作为玻色 - 爱因斯坦凝聚重要标志的纵横比的变化,与世界上其他研究小组不同,他们利用自己设计的磁阱,除了得到了单量子态的 BEC 之外,还获得了多个量子态的 BEC,这标志着我国真正掌握了实现玻色 - 爱因斯坦凝聚技术,并跻身于玻色 - 爱因斯坦凝聚这一国际顶尖的研究领域. 玻色 - 爱因斯坦凝聚的实现建立了一个研究冷原子与相干原子的平台,它在下一代原子钟、量子信息处理、量子信息存储以及物态转变等信息科学与基本物理前沿的研究中有着重要应用.

(北京大学信息科学技术学院 陈徐宗)